



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2001136973 A**(43) Date of publication of application: **22.05.01****(54) METHOD OF DETECTING ABNORMAL IRF-1 GENE****(57) Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an information about gene aberration (mutation) as a host side factor capable of previously foreseeing the effectiveness of IFN(interferon) therapy.

IRF-1 (interferon regulatory factor-1)gene, particularly the method of detection for judging the effectiveness of IFN therapeutic effect, is carried out by measuring the base substitution of guanidine in the 196 position of the promoter domain of IRF-1 gene to adenine. Further, an IRF-1 gene having a mutation due to the above base substitution or a gene fragment containing the mutation is obtained.

**SOLUTION:** The method for detecting the aberration of

COPYRIGHT: (C)2001,JPO

(51) Int. Cl

**C12N 15/09**  
**C12Q 1/68**  
**G01N 33/50**

(21) Application number: **11324975**(22) Date of filing: **16.11.99**(71) Applicant: **OTSUKA PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor: **TAKAMI SATOSHI**  
**KINOSHITA MORITOSHI**  
**TADA SHINICHIRO**  
**SAITO HIDETANE**

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-136973

(P2001-136973A)

(43)公開日 平成13年5月22日(2001.5.22)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード*(参考)
C 1 2 N 15/09	Z N A	C 1 2 Q 1/68	Z 2 G 0 4 5
C 1 2 Q 1/68			A 4 B 0 2 4
		G 0 1 N 33/50	P 4 B 0 6 3
G 0 1 N 33/50		C 1 2 N 15/00	Z N A A

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 8 頁)

(21)出願番号	特願平11-324975	(71)出願人	000206956 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(22)出願日	平成11年11月16日(1999.11.16)	(72)発明者	高見 聡 徳島県鳴門市撫差町黒崎字磯崎123-36
		(72)発明者	木下 盛敏 徳島県板野郡藍住町住吉字神蔵16-7
		(72)発明者	多田 慎一郎 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部内
		(74)代理人	100065215 弁理士 三枝 英二 (外8名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 I R F - 1 遺伝子異常の検出方法

(57)【要約】

【課題】 I F N療法の有効性を事前に予知できるホスト側因子としての遺伝子異常(変異)に関する情報を提供。

【解決手段】 I R F - 1 遺伝子のプロモーター領域の196位におけるグアニンからアデニンへの塩基置換を測定する I R F - 1 遺伝子異常の検出方法、特に I F N治療効果の有効性判定のための該検出方法、及び上記塩基置換からなる変異を有する I R F - 1 遺伝子又は該変異を含む遺伝子の断片。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】IRF-1遺伝子のプロモーター領域の196位におけるグアニンからアデニンへの塩基置換を測定することを特徴とするIRF-1遺伝子異常の検出方法。

【請求項2】被験者のIRF-1遺伝子のプロモーター領域の196位を含むDNA断片を調製する工程及び該DNA断片の塩基配列を解析する工程を含む請求項1に記載の検出方法。

【請求項3】塩基配列の解析が制限酵素断片長多型分析法に従われる請求項2に記載の検出方法。

【請求項4】請求項1に記載の塩基置換からなる変異を有するIRF-1遺伝子又は該変異を含む遺伝子の断片。

【請求項5】請求項1に記載の塩基置換の測定に供される被検DNAとしての機能的有効長を有する請求項4に記載のDNA断片又は請求項1に記載の塩基置換を検出するためのプローブとしての機能的有効長を有する請求項4に記載のDNA断片。

【請求項6】インターフェロン治療効果の有効性判定のための請求項1に記載の検出方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は、ヒト インターフェロン レギュラトリー ファクター-1 (human interferon regulatory factor-1, IRF-1) 遺伝子の異常の検出方法、特にインターフェロン治療効果の有効性を判定するための上記方法、及び該異常(変異)を有するIRF-1遺伝子又は該変異を含む遺伝子断片に関する。

**【0002】**

【従来の技術】C型肝炎のインターフェロン療法(IFN療法)の有効性を事前に予知するためには、C型肝炎ウイルス(HCV)について、その(1)血中ウイルス量、(2)ジェノタイプ、(3)HCV NS5A (Enomoto N, et al., J.Clin. Invest., 1995;96:224-230)のアミノ酸変異数、(4)HCV E2/NS1 (Okada S, et al., Hepatology, 1992;16:1992)の疑似種(quasispecies)等の測定乃至検出が有効であるとされてきたが、之等はいずれもウイルス側因子であり、ヒト(宿主)側因子についての報告は、組織像の観察以外には、殆ど報告はない。

【0003】しかるに、IFN療法の有効性の判断基準としてのヒト側因子が新たに発見されれば、IFN投与前に宿主におけるIFN投与効果を予測することができ、IFN療法を実施する上で、非常に有効であると考えられる。

**【0004】**

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、IFN療法の有効性を事前に予知できる新たなホス

ト側因子としての遺伝子異常(変異)に関する情報を提供することにある。

**【0005】**

【課題を解決するための手段】発明者らは、以前にIFN高感受性HCV感染肝癌細胞株HCC T及びHCC M並びにIFN低感受性HCV感染肝癌細胞株PLC/P RF/5の3つの細胞株を樹立した。

【0006】之等細胞株のIFN感受性を規定している因子の検索を行なう過程において、本発明者らは、上記IFN低感受性HCV感染肝癌細胞株PLC/P RF/5の、IFN発現を調節しているIRF-1領域の上流に位置するプロモーター領域に特定の変異(germline mutation)が認められるという事実を発見すると共に、該変異が遺伝子多型(genetic polymorphism)を構成し、しかもこの多型の検討によってIFN療法の有効性が判断できるという事実、即ちIFN療法において著効が認められると判断された患者は共通するジェノタイプに属するという事実を見出した。本発明は上記新知見に基づいて完成されたものである。

【0007】本発明によれば、IRF-1遺伝子のプロモーター領域の196位におけるグアニンからアデニンへの塩基置換を測定することを特徴とするIRF-1遺伝子異常の検出方法が提供される。

【0008】また、本発明によれば、被験者のIRF-1遺伝子のプロモーター領域の196位を含むDNA断片を調製する工程及び該DNA断片の塩基配列を解析する工程を含む上記検出方法；塩基配列の解析が制限酵素断片長多型分析法に従われる上記検出方法；前記塩基置換からなる変異を有するIRF-1遺伝子又は該変異を含む遺伝子の断片；前記塩基置換の測定に供される被検DNAとしての機能的有効長を有するDNA断片又は前記塩基置換を検出するためのプローブとしての機能的有効長を有するDNA断片；及びIFN治療効果の有効性判定のための前記検出方法が提供される。

**【0009】**

【発明の実施の形態】本明細書において、アミノ酸、ペプチド、塩基配列、核酸、制限酵素、その他に関する略号による表示は、IUPAC及びIUPAC-IUBによる命名法又はその規定、及び「塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン」(平成9年3月、特許庁調整課審査基準室)に従うものとする。

【0010】また、本発明におけるIRF-1遺伝子上流の塩基配列は、ジーンバンクに登録されているX53095 (Harada, H., Inst. Mol. Cell. Biol., Osaka Univ., Japan, Mol. Cell. Biol., 14(2), 1500-1509 (1994))のそれ(1-669)に従うものとする。

【0011】本発明は、上記IRF-1遺伝子のプロモーター領域の特定位置(196位)における変異(塩基置換)を測定することを特徴としている。これはまた、

IRF-1遺伝子のプロモーター領域の196位における遺伝子多型の検出としても特徴付けられる。

【0012】本発明にかかる遺伝子の変異に関する情報は、特に、IFN治療効果の有効性の判断に有用であり、本発明検出方法によって上記変異を検出すれば、該ホストに対するIFN療法の有効性を事前に予知することができる。

【0013】本発明のIRF-1遺伝子異常の検出は、IRF-1遺伝子のプロモーター領域の196位におけるグアニンからアデニンへの塩基置換（以下、これを「G196A変異」と表示する）を測定することにより実施される。

【0014】当該遺伝子異常の検出操作及びそれによるIFN療法の有効性の検討は、本発明によって明らかにされ且つ特徴付けられた前記特定のIRF-1遺伝子異常（G196A変異）を検出できるものである限りにおいて、その手法などに何ら限定はなく、公知もしくは将来得られ得る各種の方法を広く採用することができる。

【0015】本発明によって検出すべき遺伝子変異が明らかにされ、これが特定されている以上、本発明の開示に従えば、その検出のための方法を適宜採用しもしくは該方法を適宜修飾して採用することは当業者であれば容易である。例えば、被験者のIRF-1遺伝子を対象として、本発明の特定の変異（G196A変異）を検出する方法としては、当該変異位置を含む塩基配列を解析する各種の方法に従うことができる。これには、例えばサザンハイブリダイゼーション法、ドットハイブリダイゼーション法（J. Mol. Biol., 98: 503-517, 1975等参照）、ジデオキシ塩基配列決定法、DNAの増幅手法を組合せた各種の検出法【例えばPCR-制限酵素断片長多型分析法（RFLP: Restriction fragment length polymorphism）、PCR-単鎖高次構造多型分析法（Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 86: 2766-2770, 1989等参照）、PCR-特異的配列オリゴヌクレオチド法（SSO: Specific sequence oligonucleotide）、PCR-SSOとドットハイブリダイゼーション法を用いる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド法（Nature, 324: 163-166, 1986等参照）】等を例示することができる。

【0016】上記のうちでは、PCR法もしくはそれに準じたDNA増幅法の組合せ、特にPCR-制限酵素断片長多型分析法（RFLP法）の組合せが好ましい。之等によれば少量のDNA試料を用いて簡便かつ容易にしかも感度および精度の高い検出が可能である。

【0017】上記好ましい本発明検出法は、より詳しくは、PCR法又はその変法等によって被験DNAを増幅・調製し、多量に調製されかつ濃縮された被験DNAを上記RFLP法に供して特異的切断サイトの存在の有無を検出する方法によることができる。この方法は、より具体的には、例えば次のようにして行われる。

【0018】まず、ヒト生体試料からIRF-1遺伝子

を抽出し、該遺伝子のプロモーター領域の少なくとも塩基番号196部位を有する被検DNAを増幅し、多量にかつ濃縮されたサンプルを得る。次いで、増幅DNAサンプルを制限酵素BamHIを用いて消化し、DNAの切断様式（切断の有無、切断フラグメントの塩基長など）を常法に従って確認する。尚、本発明に係わるIRF-1遺伝子のプロモーター領域は、5番染色体長腕に存在しているため、父親由来染色体と母親由来染色体とが存在しており、上記変異を伴う遺伝子多型には、G/G、G/A、A/Aの3種類の遺伝子型に分類される。

【0019】上記本発明検出法において、クローニング及び被験DNAを調製するために用いられるDNAの増幅は、例えばPCR法またはその変法に従って実施することができ、これは上記塩基番号196部位を有する所望のDNA断片を特異的に増幅するように適宜選択したプライマーを利用することにより行われる。

【0020】ここで用いられるプライマーとしては、被験者のIRF-1遺伝子に由来するDNAを鋳型として、少なくとも本発明の変異（G196A変異）部位を含む領域を有するDNA断片を増幅できるように適宜設計されたものであれば、特に制限されない。ここで増幅されるDNAの領域は、特に限定されず、引き続き塩基配列の解析に好適に利用できるように設定すればよく、例えば制限酵素断片長多型分析法の利用によれば、これは制限酵素による切断の結果、切断断片が容易に確認できるような塩基長の差を与えるように設定するのがよい。

【0021】また、プライマーの塩基長は、当該DNA特異的なプライマーとして機能する塩基長であれば特に制限されない。通常15～30程度、好ましくは20～30程度、より好ましくは20～25程度の塩基長であることができる。

【0022】従って本発明は、被験者のIRF-1遺伝子に由来するDNAを鋳型として、少なくとも特定の変異（G196A変異）部位を含む領域を有する所望のDNA断片を合成できるように設計したプライマーをも提供する。

【0023】なお、ここでDNA断片の合成とは、特定のDNA（センス鎖、アンチセンス鎖）を鋳型として、その配列に相補的な配列を有するDNAを伸長及び増幅することを含む広い概念で用いられるものである。

【0024】本発明プライマーは、IRF-1遺伝子に特異的であって、他の遺伝子と相同でなければ（例えば、繰返し配列やパンドローム配列でないこと等が重要）特に制限されることなく、DNAの合成の態様、合成するDNAの領域及び塩基長等に応じて適宜選択することができる。より具体的には、配列番号：1乃至：4に示される塩基配列の、本発明においてそれぞれ“IRF-1F”、“IRF-1R”、“IRF-1RFLP F”及び“IRF-1RFLP R”と称されるプ

ライマーを例示することができる。

【0025】尚、本発明のプライマーは、DNA自動合成機等を利用して本発明で開示する塩基配列に従って合成することができる。

【0026】また、本発明の遺伝子異常の検出法において採用され得る各種の操作、例えば、DNA又はDNA断片の合成、DNAの切断、削除、付加または結合を目的とする酵素処理、DNAの単離、精製、複製、選択、DNA断片の増幅などはいずれも常法に従うことができる（分子遺伝学実験法、共立出版（株）1983年発行；PCRテクノロジー、宝酒造（株）1990年発行等参照）。またこれらは必要に応じて適宜常法に従い修飾して用いることもできる。

【0027】本発明の検出法において、測定対象であるIRF-1遺伝子は、ヒトに由来するものである限り特に制限されることなく、IRF-1遺伝子を含む、例えば血液、毛髪、生体材料組織、手術切除組織、細胞株等の生体試料から広く採取することができる。

【0028】ここで、被験物としてのIRF-1遺伝子は、その全長DNAであってもよいが、必ずしもその必要はなく、IRF-1遺伝子の上流プロモーター領域の少なくとも塩基番号196の変異位置を含むDNA断片（部分DNA）であることができる。当該DNA断片は、本発明にかかる遺伝子異常の検出に利用できるもの、即ち、塩基置換の測定のために供される被験DNAとしての機能的有効長を有するものであれば、特にその塩基長について制限はなく、通常10塩基長程度以上、好ましくは20塩基長程度以上のものを選択することができ、一般的には、100～1000程度の、好ましくは200～300程度の塩基長からなるものが望ましい。

【0029】本発明は、かかる本発明変異（G196A変異）を有することを特徴とする変異IRF-1遺伝子又は当該変異位置を含むその断片（DNA）をも提供する。

【0030】本発明DNAは、上記するように、本発明IRF-1遺伝子異常の検出に供される被検DNAとして有用であり、また、これらDNAは、PCR法等のDNA増幅法またはDNA伸長法を含むDNA合成法を用いて被検DNAを調製するための鋳型としても有用であり、更に本発明に係る上記特定変異を検出するためのプローブとしても有用である。

【0031】ここで、本発明DNAを上記プローブとして用いる場合には、当該DNAは、塩基置換を検出するためのプローブとしての機能的有効長を有するものであれば、特にその塩基長については制限はなく、通常約10～100の、好ましくは10～50の、より好ましくは10～30程度の塩基長からなることができる。

【0032】尚、かかる本発明DNAは、IRF-1遺伝子の塩基配列の少なくとも196位のGがAに変異し

たものであれば、他の塩基部位において1若しくは幾つかの塩基が欠失、置換若しくは付加されていてもよい。従って、IRF-1遺伝子において知られている多の多型や前記した突然変異等の既知若しくは将来見出される変異の少なくとも一つを更に含んだDNAであることもできる。

【0033】IRF-1遺伝子について、本発明に係る遺伝子異常を検出し、またこれに基づいてIFN療法の有効性を判断するに当たっては、IRF-1遺伝子変異（G196A変異）の検出用試薬を有効成分として含有する試薬キットを利用するのが好適である。

【0034】かかる試薬キットは、好ましくは、被験者のIRF-1遺伝子に由来するDNAを鋳型として、そのプロモーター領域の塩基番号196位を含むDNA領域を合成できるように設計されたプライマーを必須成分として含有することを特徴とするものであることができ、当該プライマーは、本発明の変異の検出方法に応じて適宜に選択することができる。

【0035】本発明の試薬キットは、上記プライマー成分に加えて、本発明にかかる変異の存在の検出に応じた一乃至数個の試薬を組合せたものであってもよい。尚、かかる試薬は、採用される検出方法に応じて適宜選択採用されるが、例えば、制限酵素類、DNA合成基質類、DNA合成酵素類等を挙げることができる。更に、当該試薬キットには、測定の実施の便益のために適当な緩衝液、洗浄液等が含まれていてもよい。

【0036】本発明のIRF-1遺伝子の異常（G196A変異）の検出用試薬キットは、IFN療法の実施による有効性を判断するための試薬として有用である。

【0037】

【実施例】以下、本発明の内容を実施例を用いて具体的に説明する。但し、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

#### 実施例1

##### IRF-1遺伝子5'上流DNA断片の調製

(1) IFN高感受性肝癌細胞HCC-T (Saito H, et al: Cancer, 1989; 64:1054-1060)、HCC-M (Watanabe T, et al: Int. J. Cancer, 1983; 32: 141-146) 及びIFN低感受性肝癌細胞PLC/PRF/5 (Alexander JJ, et al: S Afr Med J 1976; 50: 2124-2128) のそれぞれ $10^7$ 細胞を、10mM EDTAを含む10mMトリス塩酸（pH7.4）4ml中で破碎し、得られる液中にプロティナーゼK（Sigma社製）0.4mg及びRnase（Sigma社製）0.2mgを含む10%SDS溶液0.4mlを添加し、穏やかに混合した。次いで、該溶液を37℃で10～16時間インキュベーションし、得られた消化溶液を0.5Mトリス塩酸（pH8.0）で平衡化した等量のフェノールに加え、混合物を反転されて10分間穏やかに混合した。該溶液を5000gで10分間遠心分離することによって2相に分

け、水層を新しいチューブに移し、同様にフェノール抽出を2回行なった。次いで水層を新しいチューブに移し、0.1容量の3M酢酸ナトリウムと2容量のエタノールを加えて、混合物を20分間-80℃で保存した。4℃で30分間、5000gで遠心分離することにより、DNAが沈殿物として得れた。該DNAを70%エタノールで洗浄し、乾燥した後、TE緩衝液(1mMEDTAを含む10mMトリス-塩酸(pH7.5))を加えDNAを完全に溶解した。

## (2) PCR

得られたDNA抽出液1μlを鋳型とし、IRF-1F(配列番号:1)及びIRF-1R(配列番号:2)をプライマーとして、Taq Gold(商品名:Perkin Elmer社製)を用いてPCRを行なった(PCR反応は、94℃1分、56℃1分、72℃2分のサイクルを35回実施した)。

## 実施例2

### 塩基配列の決定

実施例1で得られたPCR産物を3%アガロースゲルで電気泳動を行ない、得られたバンドを切り出した。次いで、該バンドからキット(Sephaglas BandPrepKit, Pharmacia Biotech社)を用いてDNAを抽出した。該DNAをダイターミネーター法(Dye Terminator method)を用い、シークエンサー(ABI PRISM 377 DNA Sequencer, Perkin Elmer社)で塩基配列を決定した。詳細には、プレミックス8μl、IRF-1Fプライマー10pmol、DNA5μl、ミリQ水5μl及びキット(ABI cycle sequencing kit, Perkin Elmer社)で全量を20μlとし、最後にミネラルオイル1滴を加えて、ロボサイクラー(Robocycler 40, STRATAGENE社)にてシークエンス反応PCRを行なった(PCR反応:96℃30秒、50℃15秒、60℃4分間の反応を35サイクル)。得られたPCR産物をカラム(CentriSep Spin Columns, Perkin Elmer社)で精製して乾燥し、ホルムアミド/ブルーデキストラン(5:1)5μlに溶解した。このサンプルを95℃2分間処理して、シークエンサー(ABI PRISM 377 DNA Sequencer, Perkin Elmer社)を用いて塩基配列決定を行なった。

【0038】得られた塩基配列をIRF-1遺伝子上流配列(Accession No. X53095: GenBank)と比較した。

【0039】結果を図1及び図2に示す。

【0040】各図において、最上段がX53095、第2段目がHCC-T、第3段目がHCC-M、最下段がPLC/PRF/5の各塩

基配列を示しており、一印は最上段と同一であることを示す。

【0041】図より、HCC-T、HCC-M及びPLC/PRF/5のいずれにおいても108番目(X53095:GenBank)のTからCへの変異が認められることが判る。また、PLC/PRF/5においてのみ、196番目のGからAへの変異が認められることも判った。

## 実施例3

### IRF-1の5'上流DNAの多型の解析

実施例2で認められたIRF-1遺伝子上流配列(X53095:GenBank)の196番目の多型性を以下の通り確認した。

【0042】即ち、健康人49名の単核球から抽出したDNA溶液1μlを鋳型として、IRF-1 RFLP F(配列番号:3)及びIRF-1 RFLP R(配列番号:4)をプライマーとして、Taq Gold(Perkin Elmer社)を用いてPCRを行なった(PCR反応:94℃1分、56℃1分、72℃2分間のサイクルを35回実施)。得られたPCR産物5μlに10×Hバッファ-1μl及び制限酵素BamIを加えて37℃で3時間消化を行ない、その後3%アガロースゲル電気泳動して、エチジウムブロマイド染色を行ない、UVによりバンドを検出した。

【0043】その結果は、下記表1に示すとおりであり、バンドサイズが175bpのG/G型、157bpのA/A型及び175bpと157bpとが混在するG/A型が認められた。その割合は、G/G型16名(32.6%)、A/A型6名(12.3%)及びG/A型27名(55.1%)であった。

【0044】次いで、C型肝炎患者17名(IFN著効6名、不完全著効3名及び無効8名)について、同様の解析を行なった。

【0045】その結果は表1に示すとおり、IFN著効例(CR)でG/G型2名(25.0%)、G/A型4名(75.0%)、A/A型0名(0.0%)、IFN不完全著効例(IR)でG/G型1名(33.3%)、G/A型1名(33.3%)、A/A型1名(33.3%)、IFN無効例(NR)でG/G型4名(50.0%)、G/A型2名(25.0%)、A/A型2名(25.0%)であった。

## 【0046】

### 【表1】

遺伝子型	G/G	G/A	A/A
CR	2 (25.0%)	4 (75.0%)	0 (0.0%)
IR	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
NR	4 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)
健常人	16 (32.6%)	27 (55.1%)	6 (12.3%)

【0047】表1の結果から、A/A型ではCRが1例もないのに対して、(G/G+G/A)型ではCRが14症例中6例(42.9%)認められ、これはC型肝炎患者に対するIFN治療の著効率20～30%に比べて遥かに高いものであった。このことより、A/A型の症例ではIFN治療が有効でなく、G/G型又はG/A型

の症例では有効であると考えられ、IRF-1の5'上流DNAの多型解析がIFN投与前の効果の予測に有効であることが判った。

【0048】

【配列表】

#### SEQUENCE LISTING

```

<;110>; Otsuka Pharmaceutical Co., ltd.
<;120>; A method for detection of abnormal IRF-1 gene
<;130>; 2689JP
<;160>; 4
<;170>; PatentIn Ver. 2.0
<;210>; 1
<;211>; 20
<;212>; DNA
<;213>; IRF-1F primer
<;400>; 1
cgatcacctc gcctgcgttc                                     20
<;210>; 2
<;211>; 20
<;212>; DNA
<;213>; IRF-1R primer
<;400>; 2
ccaccgagca atccaaacac                                     20
<;210>; 3
<;211>; 20
<;212>; DNA
<;213>; IRF-1 RFLP F primer
<;400>; 3
tgagaggaca ggctgtggcc                                     20
<;210>; 4
<;211>; 20
<;212>; DNA
<;213>; IRF-1 RFLP R primer
<;400>; 4
cggcgaaggg gaagtacagg                                     20

```

【図面の簡単な説明】

【図1】IRF-1遺伝子の塩基配列を比較した図である。

【図2】IRF-1遺伝子の塩基配列を比較した図である。

【図1】

1

X53095 aagcttgaggagccaggctgccagtcgggagattcggccccagtgttcca  
HCC-T -----  
HCC-M -----  
PLC/PRF5 -----

51

X53095 ctggagagggcggaagtgcccgggcgatcacctcgcttcggttcgggag  
HCC-T -----  
HCC-M -----  
PLC/PRF5 -----

101 108

X53095 atatacctccgcccccgccccgccaggaggtgaaaagatggccccagga  
HCC-T -----C-----  
HCC-M -----C-----  
PLC/PRF5 -----C-----

151 196

X53095 gccagccggctgggacaaggcggagtgagaggacaggctggggccggggg  
HCC-T -----  
HCC-M -----  
PLC/PRF5 -----a-----

201

X53095 cgctgggctgtcccgggcagccctcctccgggcaagccggagcaggggtg  
HCC-T -----  
HCC-M -----  
PLC/PRF5 -----

251

X53095 gattgggagcgctcggggcgggcccgcggtggccccggggcggtggcgcc  
HCC-T -----  
HCC-M -----  
PLC/PRF5 -----

301

X53095 cggccggagaggggtggggcgggagcagccgcctgtacttccccttcgccg  
HCC-T -----  
HCC-M -----  
PLC/PRF5 -----



【図2】

```

351
X53095 ctagctctacaacagcctgatttccccgaaatgacggcacgcagccggcc
HCC-T -----
HCC-M -----
PLC/PRF5 -----
401
X53095 aatgggcgcccgcgcggctgtccggggcggggccggccagggctgggga
HCC-T -----
HCC-M -----
PLC/PRF5 -----
451
X53095 atcccgctaagtgtttggattgctcgggtggcgccgctgccctggcagagc
HCC-T -----
HCC-M -----
PLC/PRF5 -----
501
X53095 tcgccactccttagtcgaggcaagacgtgcgcccagccccgccgaaccg
HCC-T -----
HCC-M -----
PLC/PRF5 -----
551
X53095 aggccacccggagccgtgccagtcacgccggccgtgcccgccggcctt
HCC-T -----
HCC-M -----
PLC/PRF5 -----
601
X53095 aagaaccaggcaacctctgccttcttccctcttccactcggagtcgcgct
HCC-T -----
HCC-M -----
PLC/PRF5 -----
651
X53095 ccgcgcgcctcactgcag
HCC-T -----
HCC-M -----
PLC/PRF5 -----

```

フロントページの続き

(72)発明者 斎藤 英胤  
東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学  
部内

Fターム(参考) 2G045 AA25 AA35 DA12 DA13 DA14  
FB01  
4B024 AA01 AA11 BA80 CA04 CA09  
FA02 HA12 HA19  
4B063 QA13 QA17 QA19 QQ42 QQ58  
QR32 QR55 QR62 QS25